

Ж.А.Миронова¹, В.И.Трофимов¹, В.В.Высочинская³, Е.В.Эсауленко⁴, А.А.Богданов², Д.Н.Гораб², Н.А.Князев²,
В.В.Зарубаев³, М.В.Дубина²

Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК

1 – Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздравсоцразвития России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6 / 8, корп. 10;

2 – Санкт-Петербургский академический университет – научно-образовательный центр нанотехнологий РАН: 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, 8, корп. 3;

3 – ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15 / 17;

4 – ГБОУ ВПО "СПбГПМА" Минздравсоцразвития России 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15 / 17

Zh.A.Mironova, V.I.Trofimov, V.V.Vysochinskay, E.V.Esaulevko, A.A.Bogdanov, D.N.Ghorab, N.A.Knyazev, V.V.Zarubaev, M.V.Dubina

Perspectives of bronchial asthma treatment using small interfering RNA

Key words: asthma, RSV, small interfering RNA, microRNA.

Ключевые слова: бронхиальная астма, РСВ, малые интерферирующие РНК, микроРНК.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Рост заболеваемости, увеличение количества тяжелых форм БА, резистентных к лечению и сохраняющихся на прежнем уровне, несмотря на достижения терапии, показатели смертности приводят к тому, что БА остается серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. В связи с урбанизацией населения к 2025 г. ожидается увеличение количества больных БА до 400 млн человек [1]. На сегодняшний день не существует эффективной профилактики данной патологии, и БА по-прежнему относится к категории неизлечимых заболеваний [2].

В России до 80 % пациентов не достигают адекватного уровня лечебного контроля над БА [3, 4]; у 10–20 % больных диагностируется тяжелое течение заболевания (ТБА) с признаками терапевтической резистентности [5]. У больных БА резистентность к глюкокортикостероидам (ГКС) достигает 20 %, к β_2 -агонистам адренергических рецепторов – 15 %, к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов – 40 % [6]. Около 10 % пациентов с ТБА не отвечают на традиционные режимы лечения, включая высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС), а 1 % пациентов нуждаются в постоянной терапии пероральными ГКС (пГКС). У взрослых пациентов оптимальная терапия снижает частоту обострений только на 40 %. Необходимость ежедневного и длительного приема лекарственных препаратов для поддерживающей терапии может негативно отражаться на комплаентности, а также приводить к развитию терапевтической резистентности и, соответственно, к неконтролируемому течению БА. Более того, серьезные системные

побочные эффекты, связанные с длительным использованием пГКС, ограничивают их применение [7, 8].

Сложность разработки новых подходов в терапии БА отражает отсутствие четкого понимания фундаментальных механизмов развития данной патологии. Наиболее перспективными в понимании патогенетических механизмов развития терапевтически резистентной БА, а также в поиске новых диагностических тестов, обладающих высокой степенью чувствительности и специфичности, новых методов лечения БА, являются генетические исследования. С открытием механизма РНК-интерференции перед исследователями открылись принципиально новые возможности изучения вопросов этиологии и патогенеза, а также поиска новых терапевтических подходов в отношении такого мультифакторного заболевания, как БА.

Генетические факторы, влияющие на развитие и проявления БА

В последнее время был достигнут значительный прогресс в идентификации генетических локусов, а также генов-кандидатов, ассоциированных с БА. Гены можно классифицировать на 4 основные группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2); гены иммунитета слизистых оболочек; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов [9]. Тем не менее ни один из генов, ассоциированных с развитием БА, в отдельности не отвечает за развитие определенного фенотипа. Данное об-

стоятельство еще раз подтверждает, что развитие БА является результатом комплексного взаимодействия между генетическими факторами, факторами окружающей среды и не может в полной мере быть обусловлено только первичной структурой ДНК.

Помимо генов, определяющих предрасположенность к БА, существуют гены, ассоциированные с ответом на противоастматические препараты. Вариантные последовательности с прямым влиянием на ответ к β_2 -агонистам обнаружены в гене β_2 -адренорецептора (ADRB2), а также в гене глюкокортикоидного рецептора (NR3C1), кодирующего ответ на ГКС и гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) [10, 11].

К внешним факторам риска развития БА можно отнести респираторные вирусные инфекции. С формированием астматического фенотипа связывают вирусные инфекции, перенесенные в младенческом возрасте. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и вирус парагриппа формируют симптоматическую картину (включая бронхиолит), во многом напоминающую БА у детей [12, 13]. Анализ результатов многочисленных исследований свидетельствует о том, что респираторные вирусные инфекции приводят к повреждению бронхиального эпителия, вызывают воспаление, в котором участвуют различные клеточные элементы и цитокины, что приводит к развитию бронхиальной обструкции. Кроме того, повышается продукция специфического иммуноглобулина Е (IgE), происходит стимуляция тучных клеток и повышается выработка гистамина, что ведет к развитию аллергических реакций, как немедленного, так и замедленного типа, а также их комбинации. К тому же под влиянием вирусных инфекций вследствие эпителиотропности и нейротропности респираторных вирусов возможно формирование гиперреактивности и обструкции бронхов по неиммунно-опосредованному механизму [14].

Взаимное влияние атопии и вирусной инфекции осуществляется в процессе сложного взаимодействия, при котором атопическое состояние может повлиять на реакцию нижних дыхательных путей на вирусную инфекцию, а вирусная инфекция воздействовать на развитие аллергической сенсибилизации. Такое взаимодействие может происходить в случае одновременного контакта с аллергеном и вирусами [15]. Доказано, что пациенты с БА более подвержены влиянию респираторных вирусов вследствие преобладания Th2-иммунного ответа и на респираторную вирусную инфекцию отвечают повышенной продукцией интерлейкинов (IL) 4, 13 и 5, вследствие преобладания активности популяции Th2, в то время как нормальной иммунологической реакцией на вирусную инфекцию является активация Th1 с преимущественной продукцией интерферона- γ [16]. Вирусная инфекция, которая диагностируется у пациентов с БА, также ассоциирована с повышением активности транскрипционных факторов: ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) и активированного протеина-1 (AP-1), связывающихся с ДНК и повышающих синтез провоспалительных факто-

ров. Респираторные вирусы могут способствовать снижению ядерной транслокации глюкокортикоидного рецептора (ГР) и, таким образом, уменьшать действие ГКС через патологический путь, опосредованный транскрипционным фактором NF- κ B. Этот эффект также объясняет потерю эффективности ГКС при вирус-индуцированной одышке у детей [17].

Принимая во внимание особую роль вирусной инфекции в развитии БА и ее обострений, эффективное этиотропное лечение и профилактика являются крайне актуальными. Вакцины нередко могут вызывать острую респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, оказывать отсроченное вирулентное действие, либо не приводят к созданию адекватного иммунного ответа [18]. Наиболее результативным оказывается профилактическое использование интерферонов у больных БА, однако лечение уже развившейся вирусной инфекции может быть малоэффективным [19].

Таким образом, несмотря на значительный прорыв в терапии БА, современные лекарственные препараты не восстанавливают иммунологический дисбаланс, ассоциированный с БА, достаточно часто не позволяют добиться стабильной ремиссии и оптимального контроля над заболеванием и способны вызывать серьезные побочные эффекты, а подходы к терапии вирус-индуцированных обострений БА на сегодняшний день недостаточно эффективны.

Новые технологии в генотерапии БА

Перспективным направлением фармакогенетики является модификация экспрессии генов на посттранскрипционном уровне при помощи новых антисенс-молекул. С развитием геномики и протеомики в качестве мишени для терапевтической интервенции на уровне мРНК могут выступать различные мембранные и внутриклеточные рецепторы, межклеточные каналы, белковые транспортеры, ферменты, структурные белки, нуклеиновые кислоты, различные молекулы-регуляторы, такие как цитокины, хемокины, факторы роста, транскрипционные факторы и др. Теоретически, любой белок, представляющий определенный интерес в патофизиологии БА, может выступать в качестве мишени для терапевтического применения антисенс-технологий.

В частности, большое внимание в фармакологии сегодня привлекают антисмысловые олигонуклеотиды RASON (*respirable antisense oligonucleotide*) для подавления экспрессии генов, задействованных в развитии атопической БА: на различных стадиях клинических испытаний находятся около 20 препаратов данного класса, направленных против генов цитокинов, медиаторов воспаления, молекул адгезии, рецепторных протеинкиназ и внутриклеточных сигнальных посредников (IL-4, IL-13, IL-5R α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IL-3, IL-5R β , фактор некроза опухоли- α (TNF- α), p38 α MAP, p65NF- κ B, GATA-3, STAT6 и др.) [20].

Среди других подходов к генной терапии БА большой интерес представляет использование рибозимов. На основе данных молекул разрабатываются лекарственные препараты для целенаправленного расщепления мРНК генов IL-4, NF- κ B, ICAM1, IL-5 [9]. Также весьма перспективным выглядит исследование, в котором рассматривается сигнальный путь сокращения гладких мышц, при этом киназа легких цепей миозина, необходимая для перехода миозина в активную форму, представляет собой новую терапевтическую мишень для разработки лекарственных препаратов [21]. Активно разрабатываются ингибиторы p38 MAP киназы и транскрипционного фактора NF- κ B (IKK β , IKK2), однако их применение пока не представляется возможным в связи с токсичностью и побочными эффектами [7].

На сегодняшний день золотым стандартом геномных технологий является РНК-интерференция (RNA interference, RNAi, РНКи), широко используемая в качестве метода скрининга с применением малых интерферирующих РНК (*small interfering RNA*, siRNA) для определения, подтверждения и отбора новых терапевтических мишеней, на которые лекарственные средства воздействовали бы непосредственно.

Механизм РНК-интерференции

Значительная часть генома эукариот транскрибируется с образованием РНК, не являющихся матрицами для синтеза белков. Одной из разновидностей, не кодирующих РНК, являются "короткие" двухцепочечные РНК (дцРНК), которые образуются в результате процессинга и подавляют экспрессию гомологичных по нуклеотидной последовательности генов в ходе процесса РНК-интерференции [22]. Стало очевидным, что дцРНК может быть использована для избирательного воздействия на определенный ген, и в руках исследователей появилась технология, потенциал которой сложно переоценить. В 2006 г. англичане Andrew Fire и Craig Mello разделили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за работы в области РНК-интерференции на нематод *C. elegans*, опубликованные в 1998 г.

За эффект РНКи отвечают короткие молекулы РНК (длиной 21–23 нуклеотида). Существуют 2 типа коротких РНК, которые различаются по происхождению и функции, и играют ведущую роль в процессе РНКи: малые интерферирующие РНК (*small interfering RNAs*, миРНК) и микроРНК (*microRNAs*, miRNA). МиРНК являются продуктом расщепления длинных молекул дцРНК, которые образуются в результате работы РНК-зависимой РНК-полимеразы или являются продуктом двунаправленной транскрипции генов или мобильных элементов. МикроРНК, в отличие от миРНК, первоначально транскрибируются в виде коротких нетранслируемых РНК с развитой вторичной структурой — РНК шпильки, которые после двухэтапного процессинга переходят в зрелые одноцепочечные микроРНК [23].

Модель механизма РНК-интерференции предполагает существование 2 основных стадий: стадии

инициации и эффекторной стадии. Первая стадия представляет собой процессы образования миРНК и микроРНК из длинных молекул дцРНК либо из зашпиленных предшественников РНК соответственно. Расщепление предшественников до миРНК либо микроРНК осуществляется ферментом *Dicer* (от англ. *to dice* — нарезать в форме кубиков), являющимся рибонуклеазой из семейства РНКаз III. В результате работы фермента *Dicer* образуются дуплексы миРНК (примерно 21 нуклеотид) или дуплексы микроРНК-микроРНК* (примерно 22 нуклеотида), с 2 неспаренными нуклеотидами на 3'-концах. На 2-й стадии происходит расплетание дуплексов коротких РНК ферментами-геликазами, и одноцепочечные РНК инкорпорируются в эффекторные рибонуклеопротеиновые (РНП) комплексы RISC (*RNA induced silencing complex*): антисмысловая цепь миРНК, или 1 стабильная цепь микроРНК, 2-я подвергается деградации. Таким образом, РНП состоят в основном из белков семейства *Argonaute* и миРНК либо микроРНК.

Комплексы RISC, содержащие миРНК, направляются к мРНК-мишени благодаря комплементарному взаимодействию между миРНК и мРНК-мишенью. В этом комплексе *Argonaute* выполняет функцию эндонуклеазы (*slicer*), расщепляя мРНК-мишень. Таким образом, комплекс RISC осуществляет разрезание молекул мРНК-мишени в участках, полностью комплементарных миРНК, в результате чего мРНК деградирует [24].

Зрелые одноцепочечные микроРНК после включения в комплекс RISC комплементарно связываются с частично комплементарными сайтами в нетранслируемых участках (3' *untranslated region*, 3' UTR) мРНК-мишени и подавляют экспрессию гена путем ингибирования трансляции (но специфичность связывания не настолько совершенна, как в случае с миРНК). В некоторых случаях микроРНК также могут непосредственно участвовать в деградации мРНК, что определяется степенью комплементарности участку мРНК-мишени [25].

Технология РНКи и молекулярно-биологические мишени, играющие роль в патогенезе БА

Технология РНКи предоставила возможность специфично ингибировать экспрессию любого из генов без применения трудоемких методов. По сравнению с такими методами генотерапии, как применение антисмысловых олигонуклеотидов, а также рибозимов, РНКи несет в себе ряд преимуществ. Во-первых, введенные двухцепочечные РНК активируют естественный, фундаментальный клеточный механизм регуляции экспрессии генов, приводя к строго специфической деградации матричной РНК (мРНК)-мишени. Более важным и многообещающим является также распространение эффекта РНКи от клетки к клетке (на сегодняшний день "системное" распространение эффекта не было продемонстрировано на млекопитающих, но недавно открыты особенности распространения РНКи

у червей можно экстраполировать на мышей и человека, основываясь на обширной гомологии кодирующей ДНК). Во-вторых, это высокая специфичность метода (подавляется экспрессия только того гена, нуклеотидная последовательность которого полностью соответствует нуклеотидной последовательности вводимой дцРНК) и высокая эффективность (экспрессия гена подавляется более чем на 90 % и при этом дцРНК способна действовать в очень низких концентрациях, эффективными оказываются концентрации, соответствующие всего нескольким молекулам дцРНК на клетку) [26].

В последнее время появляется все больше публикаций по экспериментальному использованию миРНК, направленных против генов, участвующих в патогенезе БА. Транскрипционный фактор NF- κ B, являясь ключевым транскрипционным фактором для генов иммунного ответа, заслуженно привлекает внимание исследователей в качестве мишени для действия миРНК. Ген RELA (11q13) кодирует транскрипционный фактор NF- κ B-p65. МиРНК, направленные против субъединицы p65 NF- κ B (миРНК p65) и трансфицированные в эпителиальные клетки респираторного тракта, в экспериментах *in vitro* приводили к значительному снижению TNF- α -индуцированного высвобождения IL-6, IL-8 [27].

Еще одной мишенью для действия миРНК является ген STAT6, локализованный на хромосоме 12q13 и кодирующий Th2-ответ, принадлежит к семейству цитокин-активируемых, тирозин-фосфорилируемых транскрипционных факторов. Специфические миРНК к STAT6 демонстрировали блокирование высвобождения эотоксина-3 в эпителиальных клетках человека, в условиях активации IL-4 и TNF- α [28].

МиРНК, направленные против транскриптов Syk (*Spleen tyrosine kinase*), высокий уровень экспрессии которой обнаруживается в клетках респираторного эпителия, приводит к нокауту индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и снижает продукцию NO. Данный эффект опосредуется через β_1 -интегрины. Снижение экспрессии Syk при помощи миРНК приводило к ингибированию TNF-индуцируемого p38 и p44/42 MAPK фосфорилирования и ядерной транслокации p65-NF- κ B. Дальнейшее исследование роли Syk с использованием технологии РНКи в эпителиальных клетках легких может предоставить новые возможности в отношении поиска мишеней для терапевтического воздействия при помощи технологии РНКи [29].

В последнее время появляется все больше публикаций по экспериментальному использованию миРНК, направленных на подавление экспрессии цитокинов, играющих ключевую роль в развитии БА и представляющих собой перспективное направление иммунотерапии этого заболевания на основе механизма РНКи. Среди других генов, ассоциированных с астмией, выбранных в качестве мишеней для действия миРНК, можно отметить TNF- α , GM-CSF, IL-3, IL-5R β [20].

С открытием феномена РНК-интерференции широкое распространение получило изучение роли

микроРНК, другого класса молекул, ответственных за механизм РНКи. С момента определения роли микроРНК в посттрансляционной репрессии генов интенсивно изучается профиль экспрессии различных микроРНК в экспериментальных моделях БА. Детальное изучение эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов микроРНК предоставит возможность оценить роль микроРНК в качестве регуляторного уровня между внутренними генетическими и внешними провоцирующими факторами развития БА.

Изучение роли микроРНК в патофизиологии БА, а также использование антагомиров — искусственно синтезированных олигонуклеотидов, блокирующих действие микроРНК, — открывает новые перспективы не только в понимании фундаментальных процессов формирования БА, но и в разработке новых терапевтических подходов, в основе которых может лежать подавление чрезмерной экспрессии микроРНК при помощи антагомиров, либо введение искусственно синтезированных микроРНК, экспрессия которых снижена [30].

Не менее актуально использование миРНК в экспериментах по подавлению репродукции РСВ — причинно значимого фактора, предрасполагающего к развитию и хроническому течению БА [31], с учетом отсутствия на сегодняшний день эффективных противовирусных препаратов в терапии вирус-индуцированных обострений БА. Противовирусная эффективность специфических миРНК против РСВ была продемонстрирована, как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* [32, 33]. Более того, в 2010 г. успешно выполнено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование препаратов на основе миРНК, направленных против РСВ [34], что явилось уникальным доказательством правильности концепции о возможности терапевтического применения миРНК в качестве противовирусных препаратов в организме человека, что, в свою очередь, обеспечивает платформу для дальнейшего исследования эффективного использования миРНК в условиях РСВ-инфекции, протекающей на фоне БА.

Заключение

Технологии на основе РНК-интерференции становятся все более важной платформой для проведения исследований по изучению вопросов патогенеза БА и лекарственных средств, обладающих значительным потенциалом и предоставляющим принципиально новые возможности в лечении такого мультифакторного заболевания, как БА. При всех достоинствах метода РНК-интерференции остается ряд нерешенных вопросов — доставка препарата к мишени, селективный отбор мишеней, который должен соответствовать следующим неотъемлемыми характеристикам: выбранная мишень должна играть критическую роль в патогенезе развития БА, обладать определенным уровнем функциональной и структурной новизны для обеспечения специфичности действия препарата, обладать ограниченным уровнем

экспрессии или тканевой специфичностью, а также, желательно, несущественное вовлечение выбранных биологических мишеней в другие ключевые биологические процессы в клетке с целью ограничения потенциальной возможности развития серьезных побочных эффектов, а также определения характеристик безопасности, прежде чем мы сможем полностью понять, что нам обещает терапия, основанная на РНК-интерференции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках выполнения работ по государственному контракту от 10.08.2011 № 16.512.11.2256 (ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы").

Литература

1. Gibeon D.S., Campbell D.A., Menzies-Gow. The systematic assessment of difficult-to-treat asthma: why do it? Clin. Pulm. Med. 2010; 17 (6): 255–259.
2. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмед-Издат; 2011.
3. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки: Руководство для врачей. М.: НТЦ КВАНТ; 2005.
4. Лещенко И.В., Лещина М.Б. Возможности контроля БА на современном уровне. Актуальные проблемы. Consilium Medicum 2009; экстр. вып. 2–5.
5. Петровский В.Ф., Огородова Л.М. Выбор фармакотерапии тяжелой БА. Пульмонология 2008; 3: 84–89.
6. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Рус. врач; 2001.
7. Barnes P.J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010; 120: 76–85.
8. Adcock I.M., Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. Chest 2008; 134: 394–401.
9. Пузырев В.П., Огородова Л.М. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2010.
10. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д., Дубина М.В. Ассоциация вариантов гена бета2-адренорецептора (ADRB2) и бронхиальной астмы. Пробл. клин. мед. 2009, 1 (19): 58–61.
11. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д. и др. Мутация С3435Т в гене множественной лекарственной устойчивости MDR1 — фармакогенетический маркер тяжелого течения бронхиальной астмы. Рос. алергол. журн. 2012; 2: 9–12.
12. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F. et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (5): 1501–1507.
13. Gern J.E., Busse W.W. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. Nature Rev. Immun. 2002; 2 (2): 132–138.
14. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмед-Издат; 2006.
15. Mahalingam S., Friendland J.S., Heise M.T. Chemokines and viruses: friends or foes? http://timi.trends.com.2003
16. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2008; 105 (36): 13562–13567.
17. Panickar J., Lakhanpaul M., Lambert P.C. et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (4): 329–338.
18. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 2–6.
19. Lüsebrink J., Schildgen V., Schildgen O. Novel therapies for an old virus: treatment of RSV infections in the 21st Century. Exp. Rev. Anti Infect. Ther. 2009; 7 (9): 1125–1129.
20. Popescu F.D. Antisense- and RNA interference-based therapeutic strategies in allergy. J. Cell. Mol. Med. 2005; 9: 840–853.
21. Janssen L.J. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next. Eur. Respir. J. 2009. 33: 11–20.
22. Fire A., Xu S., Montgomery M. K. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 1998; 391 (6669): 806–811.
23. Dykxhoorn D.M., Novina C.D., Sharp P.A. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2003; 4 (6): 457–467.
24. Cullen B.R. RNAi the natural way. Nature Genet. 2005; 37 (11): 1163–1165.
25. Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature 2004; 431 (7006): 350–355.
26. Winston W.M., Molodowitch C., Hunter C.P. Systemic RNAi in *C. elegans* requires the putative transmembrane protein SID-1. Science 2002; 295 (5564): 2456–2459.
27. Guo J., Fu Y.C., Becerra C.R. Dissecting role of regulatory factors in NF-kappaB pathway with siRNA. Acta Pharmacol. Sin. 2005; 26: 780–788.
28. Rippmann J.F., Schnapp A., Weith A. et al. Gene silencing with STAT6 specific siRNAs blocks eotaxin release in IL-4 / TNFalpha stimulated human epithelial cells. FEBS Lett. 2005; 579: 173–178.
29. Ulanova M., Marcet-Palacios M., Munoz S. et al. Involvement of Sykkinase in TNF-induced nitric oxide production by airway epithelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006; 351: 431–437.
30. Mattes J., Yang M., Foster P.S. Regulation of microRNA by antagonirs: a new class of pharmacological antagonists for the specific regulation of gene function. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2007; 36: 8–12.
31. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immune system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy: a review. Virus Genes 2006; 33 (2): 235–252.
32. Акимов В.С., Хаитов М.Р., Файзулов Е.Б. и др. Подавление репродукции респираторно-синцитиального вируса методом siRNA. Вопр. вирусол. 2007; 2: 8–12.
33. Bitko V., Musiyenko A., Shulyayeva O., Barik S. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. Nature Med. 2005; 11 (1): 50–55.
34. DeVincenzo J., Lambkin-Williams R., Wilkinson T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2010; 107 (19): 8800–8805.

Информация об авторах

Миронова Жанна Александровна – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздравсоцразвития России; тел.: 8-905-252-42-74; e-mail: zhanmir@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздравсоцразвития России; тел.: 8-921-913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Высочинская Вера Валерьевна – клинический ординатор отделения экспериментальной терапии хронических вирусных гепатитов ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; тел.: (812) 499-48-15; e-mail: veravv2509@gmail.com

Эсауленко Елена Владимировна – д. м. н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО "СПбГПМА" Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (812) 499-48-16; e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru

Богданов Алексей Александрович – старший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий СПб АУ НОЦНТ РАН; тел.: +7-911-228-80-00; e-mail: aleks_aa@mail.ru

Гораб Дуняя Нурединовна – научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий СПб АУ НОЦНТ РАН; тел.: +7-911-947-03-54; e-mail: ddounya@hotmail.com

Князев Николай Александрович – научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий СПб АУ НОЦНТ РАН; тел.: +7-921-321-64-49; e-mail: nickolayknz@gmail.com

Зарубаев Владимир Викторович – зав. лабораторией молекулярных основ химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; тел.: (812) 234-67-25; e-mail: zarubaev@influenza.spb.ru

Дубина Михаил Владимирович – д. м. н., член-корр. РАН, зав. лаб. нанобиотехнологий СПб АУ НОЦНТ РАН; тел.: +7-921-957-85-44; e-mail: michael.dubina@gmail.com

Поступила 28.06.12
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.248-085